

Клопидогрел при ишемических цереброваскулярных заболеваниях

М.М. Танащян, М.А. Домашенко

Проблема сосудистых заболеваний головного мозга, и прежде всего ишемических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), остается приоритетной для современной неврологии и медицины в целом, что обусловлено как их высокой долей в структуре заболеваемости и смертности населения, так и значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности.

Важной вехой в ангионеврологии стала разработка концепции дисрегуляции системы гемостаза как универсального патогенетического фактора развития ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК), в основе которой лежат повышение свертывающих и депрессия противосвертывающих и фибринолитических свойств крови, уменьшение атромбогенного резерва сосудистого эндотелия, существенное ухудшение гемореологических свойств, нарушение реактивности клеток крови и сосудистой стенки [1].

В условиях повышенной гемостатической активации использование антитромботических препаратов для нормализации гемореологических и гемостатических свойств с лечебной и профилактической целью способствует рециркуляции и реперфузии, ограничению очага ишемии мозга и уменьшению неврологического дефицита [2]. Этот постулат в первую очередь касается лекарственных средств с механизмом тромбоцитарной антиагрегации (антиагрегантов). Препятствуя повышенной активации и агрегации тромбоцитов, являющихся ключевыми, а при большинстве ЦВЗ – пусковыми патогенетическими механизмами, тромбо-

цитарные антиагреганты улучшают микроциркуляцию, а следовательно, и мозговую перфузию в целом. Препараты этой группы широко используются как в лечении, так и в профилактике повторных ишемических ЦВЗ [3].

Эффективность применения антиагрегантов с целью профилактики повторных ишемических инсультов (ИИ) подтверждена многими исследователями. Показано, что четыре антиагрегантных препарата снижают риск повторного ишемического инсульта после инсульта или транзиторных ишемических атак (ТИА). Результаты метаанализа данных 287 исследований, включавших 212000 пациентов с высоким риском окклюзирующих сосудистых событий, показали, что назначение антитромбоцитарной терапии сократило число случаев нефатального инсульта в среднем на 25%, а сосудистой смертности – на 23%. Более того, результаты метаанализа данных 21 рандомизированного исследования, где антиагрегантная терапия сравнивалась с плацебо у 18270 пациентов, перенесших инсульт или ТИА, показали, что лечение антиагрегантами приводит к снижению относительного риска развития нефатального инсульта на 28%, а фатального инсульта – на 16% [4].

На протяжении последних лет ведущее место среди препаратов с механизмом тромбоцитарной антиагрегации занимает клопидогрел (Плавикс). Препарат относится к фармакологической группе антагонистов аденозиновых рецепторов, подавляющих активацию тромбоцитов путем селективного и необратимого связывания АДФ со специфичными рецепторами (P2Y₁₂); он также характеризуется влиянием на АДФ-зависимую активацию гликопротеинового комплекса IIb/IIIa, препятствуя образованию фибриногеновых “мостиков”. Помимо этого, клопидогрел может ингибировать агрегацию, вызванную другими индукторами, через влияние на

содержание внутриклеточного АДФ, необходимого для активации IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов. В фармакодинамических исследованиях показано статистически значимое подавление АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 24% уже через 2 ч после приема первой дозы клопидогрела (75 мг). Степень блокады агрегации тромбоцитов нарастает при продолжении лечения и достигает 40–60% в равновесном состоянии (через 3–7 дней) [2, 5]. Таким образом, Плавикс обладает мощным поливалентным антиагрегантным действием на тромбоциты.

Клиническая эффективность клопидогрела во вторичной профилактике ИИ наиболее полно была продемонстрирована в **многоцентровом исследовании CAPRIE** (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events, 1996), оценившем потенциальное преимущество клопидогрела по сравнению с аспирином (325 мг в сутки) в уменьшении риска развития ИИ, инфаркта миокарда или сосудистой смерти у 19185 пациентов, недавно перенесших эти сосудистые события. Первичное конечное событие – ИИ, инфаркт миокарда, смерть вследствие сосудистой патологии – наступало с частотой на 8,7% ниже у пациентов, получавших клопидогрел, по сравнению с группой аспирина ($p = 0,043$). Было также показано, что клопидогрел по сравнению с аспирином сокращает риск возникновения ишемического инсульта на 7,3%. Необходимо отметить, что у лиц с массивным атеротромботическим поражением (два и более сосудистых бассейна) преимущество клопидогрела увеличивалось до 15,4%. Частота побочных явлений при приеме клопидогрела не превышает таковые при аспирилотерапии, причем отмечен существенно более низкий по сравнению с аспирином процент побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (в том числе геморрагических) и нервной системы [6].

Научный центр неврологии РАМН, Москва.

Маринэ Мовсесовна Танащян – докт. мед. наук, ученый секретарь института, рук. 1-го сосудистого отделения.

Максим Алексеевич Домашенко – канд. мед. наук, науч. сотрудник 2-го сосудистого отделения.

В **сопутствующем CAPRIE фармакоэпидемиологическом исследовании CAPRA** (The CAPRIE Actual Practice Rates Analysis), проведенном в Канаде на популяции лиц с более выраженными факторами риска ишемических эпизодов, было показано, что число пациентов, нуждающихся в лечении клопидогрелом для предотвращения одного дополнительного сосудистого эпизода, составляет 70 вместо 200, определяемых в CAPRIE. При последующем анализе было установлено, что абсолютное преимущество клопидогрела над ацетилсалициловой кислотой увеличивается у лиц с множественными и повторными поражениями сосудистой системы [7].

Два исследования [8, 9] указали на относительно большую эффективность клопидогрела (по сравнению с аспирином) среди пациентов с сахарным диабетом и пациентов, уже перенесших ишемический инсульт или инфаркт миокарда. В целом клопидогрел отличается большей безопасностью при приеме по сравнению с аспирином и особенно тиклопидином. По сравнению с аспирином тиклопидин и клопидогрел чаще вызывали диарею и сыпь, но реже – симптоматику со стороны желудочно-кишечного тракта и кровоизлияния. Нейтропения не отмечалась совсем, единичными были сообщения о возникновении тромбоцитопенической пурпуры [10].

В **исследовании CURE** (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events), охватившем 12 652 пациента с коронарной недостаточностью (нестабильной стенокардией в течение 24 ч до приема антиагреганта), была продемонстрирована значимая 20%-ная редукция риска общего исхода сосудистых эпизодов на фоне лечения клопидогрелом (в “загрузочной” дозе 300 мг с последующим переходом на 75 мг в сутки) в сочетании с аспирином по сравнению с монотерапией аспирином (в дозе 75–325 мг). При анализе подгрупп высокая ранняя и долговременная клиническая эффективность клопидогрела была подтверждена и в плане профилактики повторных цереброваскулярных событий [11].

Сравнению эффективности монотерапии клопидогрелом (75 мг в сутки) и сочетанного приема клопидогрела и аспирина (по 75 мг в сутки) было посвящено **исследование MATCH**, в котором приняло участие 7599 паци-

ентов, перенесших ИИ или ТИА и имевших еще хотя бы один фактор риска развития ИИ [12]. Спустя 18 мес наблюдения за пациентами было показано уменьшение на 6,4% частоты развития комбинированной конечной точки, включавшей ИИ, инфаркт миокарда, смерть от сосудистой причины либо повторную госпитализацию по поводу атеротромботического события, у пациентов, получавших комбинированную антиагрегантную терапию, по сравнению с получавшими монотерапию клопидогрелом. Однако частота геморрагических осложнений была существенно выше в группе получавших комбинированную терапию.

Сравнению эффективности комбинированной терапии клопидогрелом (75 мг в сутки) и аспирином (325 мг в сутки) и монотерапии аспирином (325 мг в сутки) было посвящено **исследование CHARISMA** [13]. Спустя 30 мес наблюдения за пациентами частота развития комбинированной конечной точки, включавшей ИИ, инфаркт миокарда, смерть от сосудистой причины, у пациентов, получавших комбинированную антиагрегантную терапию, составила 6,8%, тогда как в группе пациентов, получавших монотерапию аспирином, данный показатель составил 7,3% ($p = 0,22$). Таким образом, исследование не продемонстрировало статистически значимых преимуществ сочетанной терапии клопидогрелом и аспирином у данной категории пациентов. Тем не менее при анализе вторичной конечной точки, включающей в себя госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, ТИА или реваскуляризации, статистическое преимущество комбинированной терапии было доказано.

Post hoc анализ исследования CHARISMA [30], включивший пациентов с документированными ИМ, ИИ и заболеваниями периферических артерий в анамнезе, ставил своей целью оценить частоту возникновения событий в так называемой “CAPRIE-like”-популяции пациентов. В анализ вошли 9478 пациентов из 12 153 пациентов с установленным атеротромбозом. Основное различие между критериями включения в когорту “CAPRIE-like” и оригинальным исследованием CAPRIE состояло во времени после перенесенного события до рандомизации. В исследовании CAPRIE время было четко регламентировано (ИМ ≤ 35 дней,

инсульт ≥ 1 нед до ≤ 6 мес). В исследовании CHARISMA было только одно ограничение по инсульту (< 5 лет). Медиана времени от события до включения в исследование составила для ИМ 23,6 мес, для инсульта – 3,5 мес. Частота возникновения сосудистой смерти, ИМ, ИИ была статистически значимой в группе клопидогрел + АСК (7,3%) по сравнению с группой плацебо + АСК (8,8%) (отношение рисков (ОР) 0,83, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,96, $p = 0,01$). Результаты первичной конечной точки были сопоставимы во всех трех группах “симптомных” пациентов. Число госпитализаций по поводу ишемических событий было статистически значимо меньшим в группе клопидогрел + АСК (11,4%) в сравнении с группой плацебо + АСК (13,2%) (ОР 0,86, 95% ДИ 0,76–0,96, $p = 0,008$). Не было значимых различий между частотой сильных кровотечений: 1,7% по сравнению с 1,5% (ОР 1,12, 95% ДИ 0,81–1,53, $p = 0,50$). Частота умеренных кровотечений была статистически значимо большей в группе комбинированной антитромбоцитарной терапии: 2,0% по сравнению с 1,3% (ОР 1,60, 95% ДИ 1,16–2,20, $p = 0,004$). Таким образом, *post hoc* анализ исследования CHARISMA для пациентов с документированными ИМ, ИИ или заболеваниями периферических артерий в анамнезе показал статистически значимое преимущество комбинированной терапии аспирином и клопидогрелом в снижении ишемических событий по сравнению с монотерапией АСК, сопровождаемое увеличением частоты умеренных кровотечений без увеличения частоты сильных кровотечений.

В настоящее время продолжается крупномасштабное двойное слепое плацебоконтролируемое **исследование PROFESS** (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) для определения возможностей вторичной профилактики инсульта при одновременном применении клопидогрела или аспирина и пролонгированной формы дипиридамола. В исследование включено 20 333 пациента из 695 центров в 35 странах. Среднее время, прошедшее от начала ИИ до момента назначения исследуемых препаратов, составило 15 дней, при этом 39,9% пациентов были рандомизированы в течение первых 10 сут ИИ [14].

Учитывая наиболее выраженную активацию тромбоцитарного звена ге-

мостаза в остром периоде инсульта, вероятно, оптимальным является применение антиагрегантов именно в этом временном интервале. Оценке эффективности и безопасности раннего назначения клопидогрела в остром периоде ишемических НМК (ТИА и малый инсульт) посвящено проводимое в настоящее время двойное слепое плацебоконтролируемое **исследование FASTER** (The Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to Prevent Early Recurrence Trial). Все включенные в исследование 396 пациентов (в первые 24 ч развития ТИА или малого инсульта) находятся на терапии аспирином. В первой из двух рандомизированных групп пациенты принимают клопидогрел (в дозе 300 мг с переходом на 75 мг в сутки) или плацебо; во второй – симвастатин (40 мг в сутки) или плацебо. Период наблюдения за пациентами составляет 90 дней, первичным конечным событием является частота и тяжесть развития ИИ в течение 90 дней после ТИА или малого инсульта [15]. Вторичная конечная точка – комбинированная и включает в себя инсульт, инфаркт миокарда и сосудистую смерть.

Важным аспектом применения клопидогрела является использование его в ангионейрохирургии. Антиагрегантная терапия до и после реконструктивных операций на брахиоцефальных артериях способствует редукции тромботических осложнений, являющихся основной причиной эмболического по генезу инсульта [16, 17].

Изучению показателей гемореологии и гемостаза, а также состояния эндотелиальной функции у больных с ишемическими ЦВЗ на фоне лечения клопидогрелом (препарат Плавикс, Sanofi Aventis) были посвящены **исследования, проведенные в НИИ неврологии РАМН** [18, 19]. Препарат Плавикс назначали ежедневно утром в дозе 75 мг на протяжении 28 дней. Было показано положительное комплексное действие Плавикса у больных с различными формами церебральной ишемии даже при непродолжительном курсе лечения в виде улучшения как субъективной, так и объективной клинической симптоматики. Установлено, что помимо подавления агрегационной активности тромбоцитов Плавикс обладает позитивным влиянием на антиагрегационную и фибринолитическую активность сосудистой

стенки. В процессе терапии Плавиксом отмечено статистически значимое ($p < 0,01$) усиление антиагрегантного резерва сосудистой стенки, которое выражалось в снижении агрегации тромбоцитов (индуктор – АДФ) после проведения функциональной манжеточной пробы на 22% [5%; 51%] к концу лечения (у здоровых лиц при сохранной атромбогенной активности эндотелия в ответ на пробу происходит снижение агрегации тромбоцитов в среднем на 37%). Аналогичная положительная динамика отмечена при исследовании фибринолитической активности сосудистой стенки: к окончанию курса лечения фибринолитический потенциал сосудистой стенки увеличился почти в 4 раза.

В то же время не было получено данных о существенном влиянии Плавикса на показатели эндотелийзависимой вазодилатации. В некоторой степени это может быть объяснено малой длительностью лечения, недостаточной для нормализации патологически измененной реактивности мышечной оболочки сосудистой стенки, подчас необратимо нарушенной в связи с ее морфологической перестройкой. И если нормализация и улучшение метаболических функций эндотелия сосудистой стенки, как показано выше, по-видимому, требуют меньшего времени (эффект очевиден уже после 28-дневного приема Плавикса), то для реализации действия препарата в отношении миогенной реакции сосудистой стенки необходимо, на наш взгляд, более длительный курс лечения.

Эндотелиальная дисфункция – облигатный маркер атеросклеротического поражения магистральных артерий головы и тромботических осложнений с развитием острых и хронических ЦВЗ (протекают на фоне эндотелиальной дисфункции) [20, 21]. Однако в схеме лечения пациентов данному патогенетическому компоненту, к сожалению, уделяется недостаточно внимания. Более того, ряд широко назначаемых при заболеваниях сердца и мозга препаратов, напротив, может усугублять дисфункцию эндотелия сосудистой стенки, ухудшая течение основного патологического процесса. В связи с этим отсутствие агрессивного действия и, более того, тенденция к позитивному эффекту Плавикса в отношении антиагрегаци-

онной и фибринолитической активности сосудистой стенки делают его использование в качестве ангиокорректора предпочтительным при лечении ишемических заболеваний мозга.

Заслуживает особого внимания свойство клопидогрела влиять на показатели липидного профиля. Данные о большей эффективности клопидогрела по сравнению с аспирином у больных с гиперхолестеринемией были приведены в результатах последовавшего за **исследованием CAPRIE** анализа данных [22]. В **исследовании коллектива НИИ неврологии РАМН** было доказано достоверное снижение уровня триглицеридов и положительная тенденция в изменении других параметров исходно нарушенной липидограммы у больных с ишемическими сосудистыми заболеваниями мозга на фоне 4-недельного курса лечения клопидогрелом [23].

Полученные данные побудили нас к более детальному изучению влияния клопидогрела у пациентов с ишемическими ЦВЗ на фоне метаболического синдрома. В 1988 г. американский ученый G.M. Reaven предложил термин “метаболический синдром”, или “синдром X”, объединяющий в себе ряд важнейших факторов риска заболеваний системы кровообращения – инсулинорезистентности, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию, повышение холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП) и триглицеридов, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛВП), артериальную гипертензию [24]. Впоследствии понятие “метаболический синдром” (МС) было дополнено новыми характеристиками, такими как гиперурикемия, гипертрофия левого желудочка, гиперфибриногенемия, склерозирование яичников и т.д. [25, 26]. В одной из последних классификаций, предложенных ВОЗ [27], диагноз МС считается достоверным при сочетании любых трех из числа нижеследующих признаков: абдоминальное ожирение; повышенный уровень триглицеридов крови; уровень ЛВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,3 ммоль/л у женщин; повышение артериального давления выше 130/85 мм рт. ст.; уровень глюкозы крови более 6,0 ммоль/л. Результатами многочисленных работ последних лет показано, что МС не только индуцирует развитие атеросклеротического пора-

жения сосудов (атерогенез), но также, нарушая равновесие между тромбогенной и фибринолитической активностью крови, способствует тромбообразованию и, следовательно, увеличивает риск развития ишемического инсульта. В связи с вышеизложенным становится ясно, что патогенетическая терапия у больных с ИМК на фоне МС должна включать коррекцию не только гемостатических и гемореологических свойств крови, но также и наиболее выраженных проявлений МС.

Нами было показано, что Плавикс наряду с антиагрегантной и эндотелийпротекторной активностью (улучшение атромбогенности сосудистой стенки) проявляет выраженную антилипидемическую активность у больных с ишемическими ЦВЗ и МС. У пациентов с исходной дислипотеинемией по окончании 4-недельного курса лечения Плавиксом была отмечена полная нормализация этих параметров на фоне улучшения клинического состояния [19].

В исследовании CAPRIE было установлено, что лечение клопидогрелом приводило к снижению на 13,1% по сравнению с аспирином ($p = 0,032$) суммарного риска сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и повторной госпитализации по поводу ишемии у больных сахарным диабетом [9]. Подобное оптимальное совмещение векторов основных патогенетических методов фармакологического воздействия при ишемических ЦВЗ (антиагрегационного, антитромботического и липостабилизирующего) является весьма благоприятным и выдвигает клопидогрел (Плавикс) на первые позиции среди антиагрегантных препаратов.

Проблема неэффективности антиагрегантной терапии в последние годы вызывает повышенное внимание врачей и исследователей. Остро стоит вопрос об индивидуальной чувствительности к тому или иному препарату [28]. Резистентность к препарату бывает клинической, когда продолжают повторные ЦВЗ на фоне антиагрегантной терапии, и лабораторной – в случае сохраняющейся гиперагрегабельности тромбоцитов. Феномен резистентности к антиагрегантным препаратам может быть следствием извращения чувствительности рецепторного аппарата не только тромбоцитов, но и клеток сосудистого эндо-

телиа. В вышеуказанных крупных международных контролируемых исследованиях не было изучено влияние клопидогрела на показатели агрегации тромбоцитов. В связи с отсутствием стандартизированных методик определения агрегации тромбоцитов и данных крупных клинических исследований, подтверждающих прямую связь между показателями агрегации тромбоцитов и клиническими исходами, внедрение данного способа в рутинную медицинскую практику в настоящее время не рекомендуется [31].

В небольших исследованиях показано, что резистентность к клопидогрелу ассоциируется с повышенным риском повторных атеротромботических эпизодов [29]. В проведенном нами анализе показана высокая антиагрегантная эффективность Плавикса у 91% пациентов, что в сочетании с тенденцией к улучшению некоторых других биохимических показателей крови и сосудистой стенки позволяет считать его наиболее оптимальным ангиопротектором при ишемических ЦВЗ.

Таким образом, многогранные свойства Плавикса наряду с высокой клинической эффективностью позволяют рекомендовать этот препарат для широкого круга пациентов с ишемическими ЦВЗ: при вторичной профилактике тромботических событий у пациентов с множественными поражениями сосудистой системы, в том числе для вторичной профилактики ишемических заболеваний мозга; у пациентов до и после реконструктивных операций на сонных артериях, а также, возможно, и в остром периоде ишемического инсульта.

Список литературы

1. Суслина З.А. и др. Концепция дисрегуляции гемостаза как универсального фактора патогенеза ишемического инсульта // Матер. IX Всероссийского съезда неврологов. Ярославль, 2006. С. 51–55.
2. Суслина З.А. и др. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия. М., 2005.
3. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики // Краткое руководство для врачей / Под ред. Верещагина Н.В. и др. М., 2002.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // Br. Med. J. 2002. V. 324. P. 71.

5. Herbert J.M. et al. // Cardiovasc. Drug Rev. 1993. V. 11. P. 180.
6. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet. 1996. V. 348. P. 1329.
7. Harker L.A. et al. // Drug Safety. 1999. V. 21. P. 325.
8. Ringleb P.A. et al. // Stroke. 2004. V. 35. P. 528.
9. Bhatt D.L. et al. // Amer. J. Cardiol. 2002. V. 90. P. 625.
10. Bennett C.L. et al. // N. Engl. J. Med. 2000. V. 342. P. 1773.
11. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Event Trial Investigators. Effect of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // N. Engl. J. Med. 2001. V. 345. P. 494.
12. Diener H.C. et al. // Lancet. 2004. V. 34. P. 331.
13. Bhatt D.L. et al. // N. Engl. J. Med. 2006. V. 354. P. 1706.
14. Diener H.C. et al. // Cerebrovasc. Dis. 2007. V. 23. P. 368.
15. Hill K.J. et al. // Cerebrovasc. Dis. 2007. V. 23. Suppl. 1. P. 56.
16. McKevitt F.M. et al. // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2005. V. 29. P. 522.
17. Buhk J.-F. et al. // Neurology. 2006. V. 66. P. 1594.
18. Танашян М.М. и др. // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. № 3. С. 2.
19. Танашян М.М. и др. // Атмосфера. Нервные болезни. 2006. № 1. С. 12.
20. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
21. Танашян М.М. и др. // Неврол. вестник. 2007. Т. XXXIX. Вып. 1. С. 12.
22. Bhatt D.L., Topol E.J. // Nature Reviews. 2003. V. 2. № 1. P. 15.
23. Суслина З.А. и др. // Лечение нервных болезней. 2003. № 4. С. 14.
24. Reaven G.M. // Diabetes. 1988. V. 37. P. 1595.
25. Haffner P.A. et al. // Diabetes. 1992. V. 41. P. 715.
26. Henefeld M., Leonhardt W. // Deutsch Ges. Wes. 1980. Bd. 36. S. 545.
27. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies in cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart J. 2003. V. 24. P. 1601.
28. Wang T. et al. // Eur. Heart J. 2006. V. 27. P. 647.
29. Matetzky S. et al. // Circulation. 2004. V. 109. P. 3171.
30. Bhatt D.L. et al. // J. Amer. Coll. Cardiol. 2007. V. 49. P. 1982.
31. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents. The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. 2004. V. 25. P. 166. ●